

Alexandra Gonçalves Dias

**O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na
Síndrome de Down**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

Alexandra Gonçalves Dias

**O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na
Síndrome de Down**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na
Síndrome de Down

Atesto a originalidade do trabalho,

(Alexandra Gonçalves Dias)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professora Doutora Sofia Pereira.

Porto, 2022

RESUMO

O envelhecimento é um processo natural, comum a todas as pessoas, no entanto, algumas podem sofrer mais com os sinais do tempo, aparentando, até mesmo, ter mais idade do que realmente possuem. Diversos fatores influenciam o envelhecimento, muitos deles fora do controle do próprio, tal como a genética.

A Síndrome de Down (SD) é ocasionada pela trissomia do cromossoma 21. É um distúrbio genético determinado por uma não-disjunção cromossômica. Os indivíduos portadores dessa síndrome apresentam o cariótipo com 47 cromossomas, e os principais sinais e sintomas são aumento da incapacidade de defesa do sistema imune, déficit cognitivo, alterações cardíacas congênitas e Doença de Alzheimer (DA) precoce, sendo esta a última patologia associada ao envelhecimento. Vários estudos revelam que há um envelhecimento precoce nas pessoas com SD, quando comparadas com a população em geral.

A oxidação é um processo químico natural que ocorre frequentemente nas células, resultando em moléculas instáveis chamadas de radicais livres. Em pequenas quantidades, essas moléculas são úteis para saúde, pois desempenham um papel importante em algumas atividades das células, como a transferência de elétrons para atingir a estabilidade. No entanto, quando em excesso, podem ser tóxicas, provocando stress oxidativo, e contribuir para o desenvolvimento de algumas doenças crônicas, além de favorecer o envelhecimento das células.

Os agentes antioxidantes conseguem proteger as células, neutralizando o excesso dos radicais livres e reparando os seus danos. Esses agentes podem ser vitaminas, minerais e outras substâncias químicas capazes de evitar a oxidação da estrutura celular. Alguns são produzidos pelo nosso organismo, mas outros, como as vitaminas C, E e o betacaroteno, devem ser supridos por meio da alimentação, pois são fundamentais para proteger células saudáveis de danos no DNA.

O objetivo deste trabalho é perceber as vantagens da suplementação vitamínica na prevenção do envelhecimento precoce de indivíduos portadores de Síndrome de Down.

Palavras-chave: Síndrome de Down, envelhecimento precoce, vitaminas antioxidantes

ABSTRACT

Aging is a natural process, common to all people, however, some may suffer more from the signs of time, even appearing to be older than they really are. Several factors influence aging, many of them out of one's control, such as genetics.

Down Syndrome (DS) is caused by trisomy of chromosome 21. It is a genetic disorder determined by chromosomal non-disjunction. Individuals with this syndrome have a karyotype with 47 chromosomes, and the main signs and symptoms are increased incapacity to defend the immune system, cognitive deficit, congenital heart changes and early Alzheimer's disease (AD), which is the last pathology associated with the disease. aging. Several studies reveal that there is an early aging in people with DS, when compared to the general population.

Oxidation is a natural chemical process that often occurs in cells, resulting in unstable molecules called free radicals. In small amounts, these molecules are useful for health, as they play an important role in some cell activities, such as the transfer of electrons to achieve stability. However, when in excess, they can be toxic, causing oxidative stress, and contributing to the development of some chronic diseases, in addition to favoring the aging of cells.

Antioxidant agents can protect cells, neutralizing excess free radicals and repairing their damage. These agents can be vitamins, minerals and other chemical substances capable of preventing the oxidation of the cellular structure. Some are produced by our body, but others, such as vitamins C, E and beta-carotene, must be supplied through food, as they are essential to protect healthy cells from DNA damage.

The objective of this work is to understand the advantages of vitamin supplementation in the prevention of premature aging of individuals with Down Syndrome.

Keywords: Down Syndrome, premature aging, antioxidant vitamins

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Sofia Pereira, pela sua orientação, disponibilidade, pelo saber transmitido, pelas opiniões e críticas e pela ajuda a solucionar todas as dúvidas que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho.

À minha família pelo apoio, pelas palavras de incentivo e encorajamento que sempre me prestaram ao longo da minha vida académica, bem como da elaboração deste trabalho.

Ao meu namorado pela compreensão, incentivo, companheirismo e apoio incondicional durante este percurso.

Aos meus amigos e restantes familiares pelas palavras de apoio e conforto e pelo encorajamento.

A todos, muito obrigada!

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DE TABELAS.....	v
LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
I. INTRODUÇÃO.....	7
1.1 Motivação	8
1.2 Objetivos.....	9
1.3 Metodologia.....	9
II. DESENVOLVIMENTO.....	10
2.1 O envelhecimento	10
2.2 Síndrome de Down	13
2.2.1 Fisiopatologia da doença.....	15
2.2.2 Doenças associadas à SD	17
2.2.3 Envelhecimento precoce na SD.....	19
2.3 Vitaminas antioxidantes.....	22
2.3.1 Vitamina E.....	24
2.3.2 Ácido Ascórbico.....	25
2.3.3 Vitamina A	26
2.4 Benefício das vitaminas antioxidantes no envelhecimento precoce	27
2.4.1 Estudos científicos.....	27
2.4.2 Aconselhamento farmacêutico	33
III. CONCLUSÃO	36
IV. BIBLIOGRAFIA.....	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cariotipo da SD indicando a copia extra do cromossoma 21 (Adaptado de (Mufson et al., 2021).....	14
---	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Doenças associadas à SD em cada sistema (Malt et al., 2013), (Bull, 2020), (Startin et al., 2020)..... 17

Tabela 2. Síntese dos resultados bibliográficos analisados relativamente aos efeitos das vitaminas antioxidantes na SD e no envelhecimento precoce. 28

LISTA DE ABREVIATURAS

A β Beta Amiloide, do inglês *Amyloid Beta*

APOE Alipoproteína E

APP Proteína Percursora Amiloide, do inglês *Amyloid Precursor Protein*

AR Ácido Retinóico

ATP Adenosina Trifosfato, do inglês *Adenosine TriPhosphate*

BACE Enzima de Clivagem de APP Beta-Sítio, do inglês *Beta-Site APP Cleaving Enzyme*

cfDNA DNA livre, do inglês *Cell Free DNA*

CAT Catalase

DA Doença de Alzheimer

DSCR1 Região Crítica 1 da Síndrome de Down, do inglês *Down Syndrome Critical Region 1*

GPx Glutathiona Peroxidase

H₂O₂ Peroxido de Hidrogénio

RAR Recetores de Ácido Retinóico

NMDA N-metil D-aspartato

OMS Organização Mundial de Saúde

RALDH Retinaldeído Desidrogenase

RDH Retinol Desidrogenase

ROS Espécies Reativas de Oxigénio, do inglês *Reactive Oxygen Species*

SD Síndrome de Down

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down

SNC Sistema Nervoso Central

SOD Superóxido Dismutase

α -TTP Proteína de Transferência de α -Tocoferol, do inglês *α -Tocopherol Transfer Protein*

I. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) consiste numa condição genética associada à trissomia do cromossoma 21. Esta gera uma variedade de características fenotípicas e fisiológicas particulares, nomeadamente alterações neuropatológicas, deficiência intelectual, envelhecimento precoce, entre outras. As características e condições clínicas variam grandemente na sua ocorrência e expressividade (Breia *et al.*, 2014).

Dada a ampla prevalência da SD na população, esta tem vindo a tornar-se um foco crescente de debate no âmbito da inclusão social e terapêutica. As necessidades de desenvolvimento físico, cognitivo e socioemocional de qualquer pessoa evoluem ao longo da vida, sendo esta transformação particularmente evidente nos indivíduos com SD, dadas as implicações desta condição no envelhecimento precoce (Alldred *et al.*, 2021).

Considerando o papel da oxidação no envelhecimento, assim como dos agentes antioxidantes no seu abrandamento, torna-se cada vez mais relevante analisar os resultados da investigação a fim de desenvolver a compreensão sobre o papel que a suplementação com certos agentes pode ter no abrandamento do envelhecimento provocado pela SD que comumente leva a quadros de demência, especialmente doença de Alzheimer (DA), em faixas etárias ainda jovens.

A investigação desta problemática tem potencial para clarificar a compreensão sobre os efeitos da suplementação antioxidante com vitamina A, ácido ascórbico e vitamina E, promovendo o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que previnam ou atenuem os efeitos do stress oxidativo na SD. Objetiva-se, naturalmente, que tais estratégias possibilitem ganhos ao nível da qualidade de vida dos indivíduos com SD.

O presente trabalho de investigação estrutura-se por três capítulos, de introdução, desenvolvimento e conclusão. O primeiro dedica-se à clarificação do racional de interesse científico e pessoal subjacente à investigação a desenvolver e da metodologia a implementar para o concretizar. O segundo enquadra teoricamente os conceitos inerentes ao estudo, nomeadamente relativos à SD, aos agentes antioxidantes e às suas potencialidades terapêuticas. Finalmente, termina com uma conclusão sobre os aspetos-

chave do trabalho que explicitem o contributo da investigação para o corpo de conhecimento sobre a problemática.

1.1 Motivação

A investigação relativamente ao papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na SD surge não apenas da pertinência científica do tema, mas também do interesse pessoal da autora pela SD, suas especificidades e terapêuticas adequadas. Os agentes antioxidantes têm potencial para proteger as células, neutralizando o excesso dos radicais livres e prevenindo ou reparando os seus danos que geram, por exemplo, o envelhecimento precoce em portadores de SD. Esses agentes podem ser vitaminas, minerais e outras substâncias químicas capazes de evitar a oxidação da estrutura celular.

Atualmente, quer o ácido ascórbico quer a vitamina E são utilizados como suplementos associados a efeitos benéficos para a saúde do indivíduo, não apenas perante condições de saúde, mas também no âmbito da restante população. Não obstante, o aconselhamento farmacêutico baseado em evidências sobre a segurança, tolerabilidade e eficácia dos mesmos é fulcral em todas as situações. Para tal, no âmbito da SD e do envelhecimento precoce, nomeadamente do surgimento de DA, é fundamental desenvolver conhecimentos sobre os efeitos desta suplementação no funcionamento cognitivo e na estabilização do declínio cognitivo.

Do ponto de vista da relevância científica, este estudo consiste num contributo para a compreensão do potencial terapêutico de agentes antioxidantes no âmbito da SD, uma condição amplamente prevalente na população global e com vários e significativos efeitos nefastos para a saúde dos portadores. Visa-se explorar a investigação até à data sobre as vantagens, desvantagens e efetivos efeitos identificáveis do ácido ascórbico, da vitamina E e vitamina A nestes indivíduos, clarificando a realidade metodológica dos estudos no que concerne à amostra e características da suplementação adotada experimentalmente.

Do ponto de vista da relevância pessoal, existe um interesse académico e profissional, que sendo na área médica tem particular motivação para temáticas atuais e relevantes para os profissionais que nela operam e para os utentes que serve; e um interesse social, que

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down

se fundamenta pela importância da inclusão social dos portadores de SD e pela obtenção de uma melhor qualidade de vida.

1.2 Objetivos

A investigação científica possibilita o esclarecimento de questões e o alcance de objetivos particulares no âmbito das mais variadas problemáticas.

Neste caso, pretende-se clarificar qual o papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na SD.

De modo a encontrar-se uma conclusão estabelecem-se os objetivos de estudo nomeadamente:

- Consolidar a literatura até à data sobre os efeitos da suplementação antioxidante com ácido ascórbico, vitamina E e vitamina A na SD e no envelhecimento precoce.
- Analisar as vantagens e desvantagens da suplementação antioxidante com ácido ascórbico, vitamina E e vitamina A na SD e no envelhecimento precoce.
- Promover o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que previnam ou atenuem os efeitos do stress oxidativo na SD e no envelhecimento precoce.

Espera-se que o conhecimento consolidado e as estratégias terapêuticas discutidas sejam promotores de ganhos ao nível da qualidade de vida dos indivíduos com SD especialmente no que diz respeito ao envelhecimento precoce e à comorbilidade com DA.

1.3 Metodologia

A metodologia encerra os processos e métodos pelos quais se operacionaliza a recolha e análise de dados que permite alcançar os objetivos da investigação. Neste caso, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações relevantes à problemática em estudo, num período temporal compreendido entre novembro de 2021 e julho de 2022.

Assim, em termos metodológicos e tendo por base os objetivos delineados, foram utilizados como fontes de pesquisa científicas: o PubMed e a B-On e em plataformas tais como o Google Académico. Foram também consultados e utilizados websites da Organização Mundial de Saúde (OMS) para obtenção de informação relevante. A escolha das referidas bases de dados para a realização da pesquisa bibliográfica deve-se ao facto de estas, em regra, compilarem o maior número de artigos científicos recentemente publicados na área da saúde. As palavras utilizadas na pesquisa foram “SD”, “doenças associadas”, “envelhecimento precoce”, “vitaminas antioxidantes”, “stresse oxidativo” recorrendo a operadores booleanos “AND” e “OR”.

A pesquisa foi inicialmente limitada temporalmente aos últimos 10 anos, tendo-se eliminado este critério face à escassez de contributos encontrados. Ademais, foram considerados na pesquisa livros, metanálises, artigos de revisão e artigos de descrição de casos clínicos, assim como aqueles que estivessem escritos em português, inglês e francês.

Foram selecionados 52 artigos após leitura do resumo devido à sua relevância para a elaboração do trabalho, tendo sido eliminados 256 artigos dos 308 previamente selecionados.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1 O envelhecimento

O envelhecimento pode ser explicado, ainda que não consensualmente, através de 4 categorias de teorias, sendo as Teorias Biológicas as que tentam explicar o conjunto de mudanças fisiológicas, estruturais e funcionais responsáveis pelo processo do envelhecimento humano. De acordo com o autor da revisão, o envelhecimento é responsável pelo declínio progressivo da função física, cognitiva e reprodutiva humana, aumentando, por conseguinte, a morbimortalidade. Para além disso, este processo é influenciado tanto por fatores genéticos, como ambientais (Nascimento, 2020).

Em 2009, a Prémio Nobel da Medicina, Elizabeth Blackburn, descreveu os telómeros como sendo a parte final da estrutura dos cromossomas humanos, e como tendo influência na vida da célula (Blackburn, 2009). No seguimento desta descoberta, Florencia Barbé-

Tuana implementou no uma linha de pesquisa que sobre a biologia telomérica. O seu grupo de investigação tentou entender como os processos inflamatórios podiam influenciar o envelhecimento precoce dos indivíduos (Barbe-Tuana *et al.*, 2016). Em simultâneo, na Universidade de Bolonha (Itália), desenvolvia-se a teoria de que as inflamações crónicas que um indivíduo desenvolve ao longo da vida e que não são resolvidas podiam influenciar a sua sobrevivência. Sabe-se que durante o processo inflamatório há uma proliferação celular aumentada, e, conforme se replicam, as células vão encurtando os telómeros a cada nova reprodução - atrito telomérico. Quando ficam demasiado curtos, os telómeros induzem a célula para entrar em apoptose. Assim, quanto menor for o comprimento telomérico, maior será o número de células que entra em morte celular obrigando um tecido a entrar em colapso, comprometendo sua função (Vasconcelos-Moreno *et al.*, 2017). Em doenças como o Parkinson e o Alzheimer, é observado um grande número dessas células senescentes (em processo de morte) no sistema nervoso central (Horvath *et al.*, 2015).

No envelhecimento pode estar presente uma inflamação crónica, apelidada de “inflammaging”. A acumulação de fatores inflamatórios progride a par com a imunossenescência originando um círculo vicioso (Gensous *et al.*, 2020).

A involução tímica é uma das principais e mais importantes consequências do envelhecimento. Este processo, que começa cedo, resulta na atrofia quase completa do tecido iniciador das células T a favor do tecido fibrótico e adiposo. Para além disso ocorre a diminuição da produção das células T virgem (CD4+ e CD8+) ao longo da vida sendo a diferença entre os 20 e os 70 anos de duas ordens de grandeza (Fulop *et al.*, 2021).

No entanto existem outros processos que podem estar na origem da inflamação como macromoléculas e células danificadas (auto-detritos) que se acumulam com a idade. Os auto-detritos são libertados como consequência da lesão da célula/ organelos podendo atuar como agentes bacterianos ativando a imunidade inata. No entanto, à medida que estes se acumulam, as respostas ao perigo podem tornar-se crónicas (Franceschi *et al.*, 2014).

Uma outra forma de inflamação pode ser representada por produtos nocivos produzidos pela microbiota do corpo humano, como a oral ou intestinal, podendo ser libertado para tecidos circundantes e para a circulação. Pressupõe-se que a capacidade do intestino de

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down

sequestrar esses microrganismos e os seus produtos diminuem com a idade, conduzindo a uma inflamação crónica de baixo grau (Franceschi *et al.*, 2014).

A senescência celular é uma das outras possíveis causas da inflamação. Este processo é ativado em resposta a danos e stress. Células senescentes persistentes podem induzir o envelhecimento e a patologias associadas à idade através de seu fenótipo secretor. Têm a capacidade de secretar citocinas pró-inflamatórias que modificam o microambiente tecidual e alteram a função de células. Células senescentes acumulam com a idade em muitos tecidos, especialmente no tecido adiposo mais particularmente na gordura visceral. A gordura é rica em citocinas inflamatórias podendo originar vários transtornos relacionados à idade (Franceschi *et al.*, 2014).

O aumento da inflamação pode estar também relacionado com o aumento da ativação do sistema de coagulação com a idade. A hipercoagulação observada com o envelhecimento pode ser responsável pela maior incidência de trombose arterial e venosa em idosos (Franceschi *et al.*, 2014).

Alterações relacionadas com a idade a nível imunológico (imunossenescência) contribuem também para a inflamação. A imunidade adaptativa diminui com a idade, enquanto a imunidade inata sofre alterações mais subtis. Estas mudanças associadas à idade e provavelmente resultaram da exposição ao longo da vida a patógenos e antígenos, bem como alterações intrínsecas no sistema imunológico (Franceschi *et al.*, 2014).

A inflamação crónica subclínica pode ser considerada, então, o agente central do processo de envelhecimento do ser humano. Isso porque esse tipo de inflamação – que não se pode observar diretamente no doente e age de forma silenciosa no organismo – atua como precursora de doenças como a aterosclerose, diabetes tipo 2, cancro, obesidade, artrite, fibromialgia, hipertensão arterial, e outras doenças neurodegenerativas (Franceschi *et al.*, 2014).

2.2 Síndrome de Down

A SD é o distúrbio genético mais comum no âmbito da deficiência intelectual e é causado pela trissomia do cromossoma 21. Esta origem foi reportada pela primeira vez em 1959, por Lejeune, e representou um importante passo para a compreensão e intervenção no âmbito da SD (Lejeune *in* (Antonarakis *et al.*, 2020). O cromossoma 21 contém vários genes associados ao stress oxidativo relacionado com a neurodegeneração, nomeadamente Cu/Zn superóxido dismutase (SOD), proteína precursora de amilóide (APP), fatores de transcrição Ets-2, fator induzível por stress da Região Crítica 1 da Síndrome de Down (DSCR1), enzima de clivagem de APP de sítio beta (BACE) e S100 (Lott *et al.*, 2011).

Existem fatores de risco que podem influenciar o desenvolvimento da SD:

A idade materna avançada é um fator de risco aumentado de desenvolver SD, uma vez que tem sido associada a erros de segregação da trissomia do cromossoma 21 do Homo Sapiens (HSA21) tanto na meiose I quanto na meiose II além disso foram observadas alterações específicas de padrões de recombinação. Este risco é associado à não disjunção de cromossomas homólogos ou cromátídeos que ocorrem durante divisões meióticas, na formação dos oócitos (Antonarakis *et al.*, 2020).

Os fatores ambientais também estão relacionados com risco de desenvolver SD uma vez que influenciam a não disjunção. No entanto são difíceis de identificar devido à dificuldade de definir a duração e a quantidade exposto a cada fator (Antonarakis *et al.*, 2020).

Após investigação chegou-se à conclusão que algumas categorias de trabalho eram mais prevalentes em mães com filhos com SD quando comparado com mães com filhos sem anomalias no cromossoma. Esses trabalhos mencionados envolviam exposição a solventes (Antonarakis *et al.*, 2020).

As causas da SD mantêm-se desconhecidas, ainda que a investigação tenha já dedicado esforços massivos ao seu estudo. Não obstante, sendo esta uma síndrome gerada por anomalia genética, é sabido que a trissomia do cromossoma 21 ocorre aquando da fecundação ou logo após a mesma, no processo de divisão celular do embrião. A trissomia 21 pode ocorrer por:

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down

- Não disjunção, com a presença de 47 cromossomas (96% dos casos);
- Translocação de um cromossoma 21 adicional para outro cromossoma (3-4% dos casos);
- Mosaicismo da trissomia 21 (1-2% dos casos);
- Trissomia parcial do 21 (<1% dos casos)(Bull, 2020).

Os dois últimos são os diagnósticos genéticos associados a características fenotípicas menos marcadas da SD (Bull, 2020).

De acordo com o tamanho da região triplicada as trissomias podem ser divididas em quatro categorias: trissomias completas ou de cromossoma inteiro, trissomias parciais, microtrissomias e triplicação de genes únicos (Cipriani *et al.*, 2018).

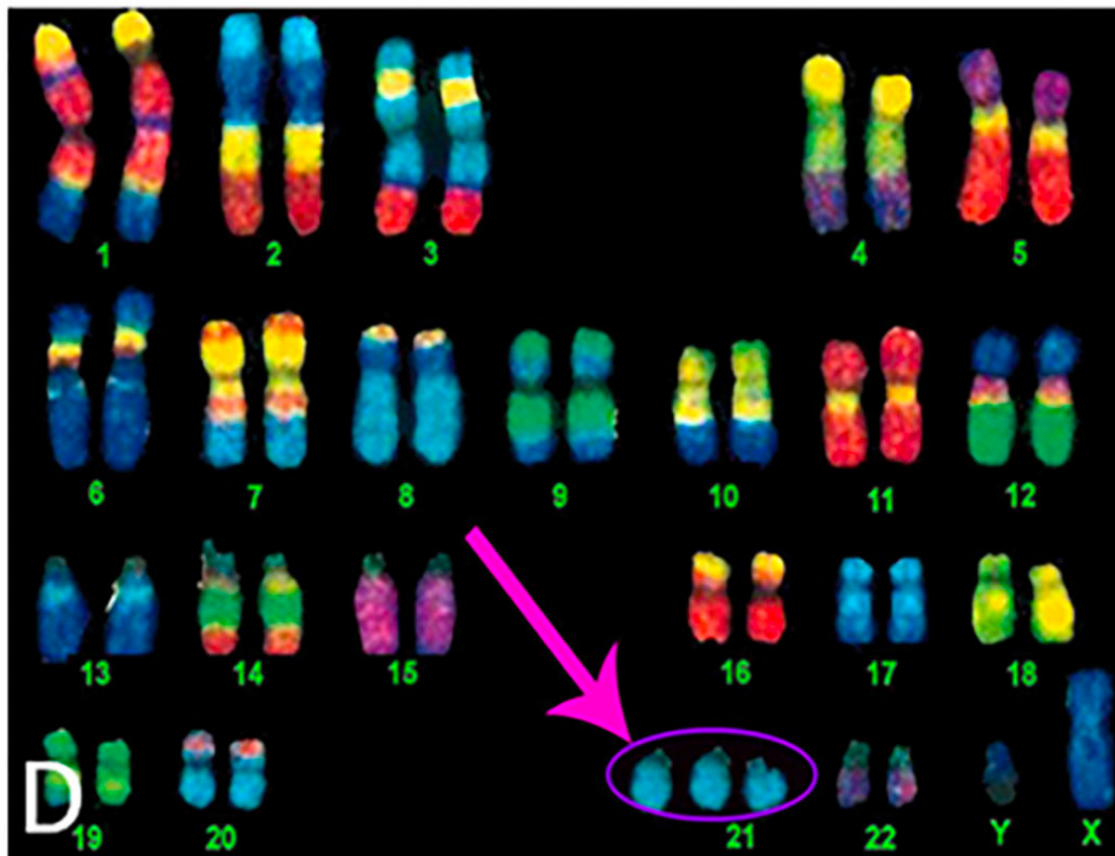


Figura 1. Cariotipo da SD indicando a cópia extra do cromossoma 21 (Adaptado de (Mufson *et al.*, 2021))

A prevalência desta síndrome na população tem vindo a crescer à medida que a população global aumenta. Nos Estados Unidos da América, em 1950 era de cerca de 50 000 casos

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down

(isto é, 3,3 por 10 000 indivíduos). Em 2013 registaram-se 212 000 casos (6,7 por 10 000 indivíduos). Em 2020, 500 bebés foram diagnosticados com SD e mais de 200 000 indivíduos eram portadores de SD (Antonarakis *et al.*, 2020).

Em 2015, a Europa registava 4,9 casos de SD em cada 10 000 indivíduos (Antonarakis *et al.*, 2020). Em 2020, o *Center for Disease Control and Prevention* indicava uma prevalência global da SD de 1 caso em cada 700 nascimentos (Center for Disease Control and Prevention, 2020).

2.2.1 Fisiopatologia da doença

A SD implica o desenvolvimento anormal e sobreexpressão de genes nas células trissómicas e gera alterações ao funcionamento do Sistema Nervoso Central. O stress oxidativo é um dos mais importantes processos neuropatológicos responsáveis pelas alterações cognitivas e pelos déficits na função neuronal na SD (Rueda Revilla *et al.*, 2020).

Ainda em fase pré-natal, as características que sinalizam a presença da SD no cérebro são:

- Tamanho: Mais pequeno;
- Formato: Arredondado;
- Lobos occipitais: Aumentados;
- Córtex insular: Parcialmente exposto;
- Desenvolvimento sulcal: Diminuído;
- Cerebelo: Hipoplasia;
- Número de neurónios: Diminuído;
- Arborizações dendríticas: Diminuídas (Haydar *et al.*, 2012).

Além disto, o desenvolvimento de triagem pré-natal sem células e sequenciamento paralelo de DNA livre (cfDNA) de plasmócitos maternos resultou em mudanças na abordagem de diagnóstico pré-natal da SD, possibilitando um diagnóstico não invasivo. Não obstante, os métodos invasivos, como a análise do cariótipo realizada por meio da amniocentese tem uma precisão de 99%. Neste sentido, é aconselhado que os riscos e

benefícios de vários métodos de diagnóstico, inclusive a opção de não fazer qualquer teste, sejam discutidos com os pais, independentemente da idade ou estágio da gravidez (Bull, 2020).

A SD manifesta-se em múltiplos sistemas corporais, dos quais se destacam os sistemas musculoesquelético, neurológico e cardiovascular. Os indivíduos com SD tendem a evidenciar hipotonia muscular, baixa estatura, densidade neuronal reduzida, hipoplasia cerebelar, defeitos cardíacos congénitos, entre outros (Antonarakis et al., 2020). Existe uma ampla variabilidade tanto na ocorrência quanto na expressividade destes fenótipos na população com SD. Não obstante, todos os indivíduos com SD possuem algum grau de deficiência intelectual (Haydar *et al.*, 2012). Aquando do nascimento, os profissionais de saúde estão capacitados para fazer o diagnóstico de SD com base num exame físico baseado em características fisionómicas identificáveis (Bull, 2020). De facto, a SD é primeiramente diagnosticada com base numa análise clínica rigorosa dos seguintes sinais e sintomas:

- Cabeça:
 - Olhos: epicanto, fenda palpebral oblíqua, sinófris
 - Nariz: ponte nasal plana, nariz pequeno.
 - Boca: palato alto, hipodontia, protusão linqual.
 - Forma: braquicefalia.
 - Cabelo: fino, liso e de implantação baixa.
 - Orelha: pequena com lobo delicado, implantação baixa.
- Pescoço:
 - Tecidos conjuntivos: excesso de tecido adiposo no dorso do pescoço, excesso de pele.
- Tórax:
 - Coração: cardiopatias variadas.
- Abdómen:
 - Parede abdominal: diástase do músculo reto abdominal.
 - Cicatriz umbilical: hérnia umbilical.
- Sistema locomotor:
 - Superior: prega palmar única; clinodactilia do 5º dedo da mão.
 - Inferior: distância entre 1º e o 2º dedo do pé.

Tónus: hipotonia; frouxidão ligamentar.

- Desenvolvimento global:
défice pondero-estatural; défice psicomotor; défice intelectual (Bull, 2020), (Morales, 2015).

O exame físico deve ser complementado por testes genéticos de cariótipo, dado que os resultados geram informação que permite não apenas o diagnóstico, mas também o aconselhamento genético (Bull, 2020).

2.2.2 Doenças associadas à SD

A SD está associada ao desenvolvimento de várias condições adversas de saúde que afetam a saúde, desenvolvimento e funcionalidade dos indivíduos portadores, nomeadamente nos seguintes sistemas: aparelho da visão, aparelho auditivo, sistema cardiovascular, sistema respiratório, sistema gastrintestinal, sistema musculoesquelético, sistema endócrino, sistema imunitário e sistema urinário (Carfi *et al.*, 2014).

Tabela 1. Doenças associadas à SD em cada sistema (Malt *et al.*, 2013), (Bull, 2020), (Startin *et al.*, 2020).

Aparelho da visão	Pseudo-estenose do ducto lacrimal
	Vício de refração e as cataratas
Aparelho auditivo	Perda auditiva
	Otite de repetição
Sistema respiratório	Apneia obstrutiva do sono
Sistema cardiovascular	Defeitos na comunicação interatrial e interventricular e no septo atrioventricular
Sistema digestivo	Atresia do esófago e do duodeno
	Disfagia
	Acalasia

	Doença celíaca
	Megacólon aganglionar
Sistema nervoso	Síndrome de West
	Autismo
	Epilepsia
Sistema endócrino	Hipotireoidismo
Aparelho locomotor	Instabilidade articular
	Subluxação cervical sem e com lesão medular
	Luxação do quadril
Aparelho hematológico	Anemia
	Leucemia
Sistema Autoimune	Diabetes tipo 1
	Alopecia areata
	Doença de Hashimoto
	Artrite idiopática juvenil
	Vitiligo

A causa mais comum de morte na infância e na idade adulta de indivíduos com SD é a infecção respiratória, em parte relacionada a imunodeficiências (Carfi *et al.*, 2014).

Paralelamente, importa ainda referir que estudos epidemiológicos sugerem que a SD pode proporcionar proteção geral contra o desenvolvimento de tumores sólidos (Malt *et al.*,

2013), (Bull, 2020). Acredita-se que algumas áreas do cromossoma 21 possam codificar genes supressores tumorais (Zigman, 2013). O desenvolvimento de hipertensão e de doença cardíaca isquêmica não é comum em adultos com SD (Zigman, 2013).

2.2.3 Envelhecimento precoce na SD

A SD está associada a um stress oxidativo celular acelerado (Perluigi *et al.*, 2012). A sobre expressão de vários genes do cromossoma 21 geram desequilíbrio genético que cria um “círculo vicioso” pelo qual o stress oxidativo é exacerbado, resultando em mais desequilíbrio genético (Lott *et al.*, 2011).

Nos adultos com SD, o envelhecimento acelerado é uma característica que se manifesta na senescência dos órgãos, do envelhecimento prematuro da pele e cabelo, alterações nos sistemas imunológico, musculoesquelético, endócrino, menopausa precoce nas mulheres e na DA de início precoce (Moreira *et al.*, 2019), (Xu *et al.*, 2022). Os indivíduos portadores apresentam também predisposição para a obesidade, estando relacionado com sedentarismo ou incapacidade física (Moreira *et al.*, 2019).

A pele, o cabelo, tecido subcutâneo abaixo da pele e glândulas fazem parte do sistema tegumentar. Este sistema protege o corpo de danos causados pelo calor e frio, antigénios externos, entre outros, e tem também como função a excreção de resíduos, regulação da temperatura corporal e ainda possuir recetores sensoriais para detetarem a dor, sensação, pressão e temperatura. Os sinais típicos de envelhecimento da pele incluem o aparecimento de rugas e flacidez devido ao encolhimento da derme e perda de gordura, má regulação da temperatura e um declínio da ativação da vitamina D. Esta vitamina está envolvida na absorção de cálcio pelos ossos e quando não é feito origina enfraquecimento dos ossos podendo originar osteopenia ou osteoporose (Zigman, 2013).

O enrugamento prematuro da pele pode estar relacionado com a frouxidão ligamentar. Os ligamentos que conectam os músculos que se situam por baixo da pele esticam originando o aparecimento da pele envelhecida (Zigman, 2013).

A alopecia areata é uma doença da pele caracterizada pela perda de cabelo causada por uma inflamação crónica com infiltração das células T nos folículos pilosos, descobriu-se que esta condição está relacionada com o gene p78MX1 presente no cromossoma 21. O

aparecimento do cabelo grisalho ocorre em idades mais precoces em portadores de SD (Zigman, 2013).

O hipotireoidismo é o problema mais comum nos indivíduos portadores de SD e resulta numa diminuição na síntese de tiroxina, a hormona que promove o crescimento cerebral, bem como de outros tecidos do corpo. Com base em diagnósticos laboratoriais, as taxas de prevalência de hipotireoidismo são superiores a 40% em crianças até aos 18 anos e de quase 50% em adultos com mais de 40 anos. Esta prevalência demonstrou que o hipotireoidismo será um sinal de envelhecimento acelerado uma vez que está relacionado com a idade (Zigman, 2013).

Pessoas com SD têm uma predisposição elevada para infeções, normalmente do trato respiratório superior caracterizadas por aumento gravidade com o tempo e de duração prolongada, sendo atribuídas a alterações no sistema imunológico nomeadamente do sistema tímico. Nos dois lobos tímicos, os linfócitos provenientes da medula óssea amadurecem em células T (timócitos). Uma vez maduras, as células T migram para a periferia estando envolvidas no sistema imune adaptativo. As anomalias do sistema imunológico associadas á SD incluem linfopenia leve a moderada das células T e B, com diminuição acentuada de linfócitos virgem, resposta de anticorpos específicos reduzida e defeitos de quimiotaxia de neutrófilos. O sistema imunológico também realiza vigilância de células tumorais, tendo sido relatado um risco aumentado de desenvolver leucemia aguda na infância. Alterações na metilação do DNA impulsionadas pelo cromossoma 21, foram reconhecidas como tendo um papel importante no desenvolvimento deste tipo de cancro (Zigman, 2013).

Anomalias musculoesqueléticas são comuns em portadores de SD. A densidade mineral óssea da segunda e quarta vertebra lombares foi medida e quando comparada com indivíduos com a mesma idade sem SD constatou-se que era significativamente menor em portadores de SD. Hipotonia muscular, ingestão deficiente de cálcio, má absorção de vitamina D, hipogonadismo, atraso no crescimento e disfunção tiroidea contribuem para alterações na força esquelética (Zigman, 2013).

A menopausa nas mulheres portadoras de SD tem tendência para um início precoce, no entanto ainda não existem dados estatísticos significativos. Acredita-se que o hipotireoidismo nestes indivíduos possa ser fator de confusão, uma vez que com

menopausa há uma diminuição do estrogênio, que por sua vez vai influenciar a liberação tireotrófica. Assim, à medida que os níveis de estrogênio diminuem, a função da tireoide também pode ser afetada negativamente, podendo concluir-se que o hipotireoidismo poderá ser consequência da menopausa precoce e não uma alteração por si só (Zigman, 2013).

Indivíduos com SD aos 40 anos apresentam neuropatologia característica da DA devido à sobreexpressão do gene da APP, precursora do péptido β -amiloide ($A\beta$) que leva à formação de placas $A\beta$ de início precoce, formação de emaranhados neurofibrilares, patologia cerebrovascular, patologia da substância branca, dano oxidativo, neuroinflamação e perda de neurónios (Moreira *et al.*, 2019). Esta patologia aparece mais precocemente nestes indivíduos, quando comparado com a população em geral, na qual ocorre por volta dos 50-55anos (Doran *et al.*, 2017). Na DA o stresse oxidativo tem sido associado ao aumento da concentração cerebral de peroxidação lipídica, pelo que têm sido feitos significativos investimentos em investigação sobre o potencial do uso de antioxidantes para diminuir o dano oxidativo e melhorar a cognição nesta população (Lott *et al.*, 2011).

Num estudo de envelhecimento epigenético realizado em recém-nascidos com SD foi possível concluir que o envelhecimento começa cedo na vida destes indivíduos, uma vez que no sangue total dos recém-nascidos foi detetado um envelhecimento epigenético acelerado (Xu *et al.*, 2022). O envelhecimento epigenético está relacionado com o envelhecimento do sangue e tecido cerebral, sendo detetado através dos níveis de metilação do DNA (Horvath *et al.*, 2015).

As causas do envelhecimento prematuro na SD não foram ainda detetadas, mas acredita-se que esteja relacionado com perturbações na regulação epigenética e expressão genica associada a T21 e relacionadas também com uma hiper-regulação de processos inflamatórios (Xu *et al.*, 2022). No entanto sabe-se que a proteína plasmática apolipoproteína E (APOE, uma proteína plasmática envolvida no transporte de colesterol e outras moléculas hidrofóbicas) possui forte relação com o risco de morte em pacientes com SD, apresentando três alelos distintos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, e $\epsilon 4$. Constatou-se que doentes com pelo menos um alelo $\epsilon 4$ possuíam cinco vezes maior probabilidade morrer dentro de cinco a sete anos (Lopes *et al.*, 2014).

Neste sentido, e como aponta Zigman, a teoria relativa ao stress oxidativo postula que agentes antioxidantes como a vitamina A (retinol), vitamina C (ácido ascórbico) e vitamina E (alfa-tocoferol) devem abrandar a progressão do envelhecimento precoce prevenindo ou reduzindo a formação de radicais livres (Zigman, 2013).

2.3 Vitaminas antioxidantes

A geração de radicais livres constitui, por excelência, um processo contínuo e fisiológico, necessário no desempenho de funções biológicas relevantes. Durante os processos metabólicos, estes radicais atuam como mediadores para a transferência de elétrons nas várias reações bioquímicas. Nas quantidades adequadas, a sua produção possibilita a geração de adenosina trifosfato (ATP) (energia), por meio da cadeia transportadora de elétrons. No entanto, a produção excessiva de radicais livres, ou a não oxidação pelo sistema de defesa das enzimas antioxidantes pode ser bastante prejudicial e conduzir a danos celulares oxidativos (Rodríguez-Sureda *et al.*, 2015).

Antioxidantes são substâncias que em baixas concentrações podem prevenir a oxidação de importantes biomoléculas e assim eliminar os efeitos tóxicos do espécies reativas de oxigénio (ROS) e radicais de nitrogénio reativo e metabolitos reativos (Muchová *et al.*, 2014). As ROS são, como dito anteriormente, geradas nos organismos aeróbios durante o metabolismo oxidativo fisiológico e fisiopatológico (Rodríguez-Sureda *et al.*, 2015).

No organismo estão presentes antioxidantes enzimáticos ou de alto peso molecular e antioxidantes não enzimáticos ou de baixo peso molecular (Muchová *et al.*, 2014). Dos antioxidantes enzimáticos fazem parte a superóxido dismutase (SOD), principal enzima citoplasmática, catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx), sendo a última mencionada a mais abundante no corpo humano. A SOD está presente no organismo em três diferentes isoformas Cu/Zn SOD extracelular e intracelular e Mn SOD que vão catalisar a dismutação do radical superóxido em moléculas não radicais, o oxigénio e peróxido de hidrogénio (H₂O₂) (apesar de não ser um radical livre, por não ter um elétron desemparelhado na sua camada de valência, é uma espécie com alto potencial reativo, e por isso um oxidante nocivo). A CAT e GPx têm por sua vez a capacidade de decompor o peróxido de hidrogénio em hidrogénio e água. (Rodríguez-Sureda *et al.*, 2015)

(Muchová *et al.*, 2014). O H_2O_2 é a ROS mais reativa induzindo danos em proteínas lípidos e DNA, interferindo na sua capacidade de reparação (Zigman, 2013), (Parisotto *et al.*, 2015).

Há muito, que se percebeu que o aumento da atividade da enzima Cu/Zn SOD contribui para o distúrbio da SD, uma vez que o gene para esta enzima se localiza na parte mais distal do cromossoma 21. Portadores de SD possuem 150% de atividade desta enzima o que origina um aumento da produção de H_2O_2 assim como um desequilíbrio nas concentrações de superóxido, levando a distúrbios no sistema microbicidas e na imunidade. Por sua vez, a degradação lenta do H_2O_2 do devido à baixa atividade da CAT e da GPx leva a um distúrbio na relação SOD/ (GPx + CAT). Estas mudanças resultam na alteração do estado redox das células e na modulação das vias de transdução de sinal que afetam a apoptose celular e os processos imunológicos (Muchová *et al.*, 2014).

Dos antioxidantes não enzimáticos fazem parte o ácido ascórbico (vitamina C), o α -tocoferol e β -caroteno, precursores das vitaminas E e A, respetivamente (Barbosa *et al.*, 2010).

Assim, a instalação do processo de stress oxidativo advém da existência de um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em favor da produção excessiva de radicais livres ou em detrimento da velocidade de remoção destes. Tal processo permite à oxidação de biomoléculas importantes com consequente perda das suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos. Esta situação terá implicações sobre o processo etiológico de numerosas doenças crónicas não transmissíveis, como a aterosclerose, diabetes, obesidade, transtornos neurodegenerativos e cancro, associados, grande parte das vezes ao processo de envelhecimento (Barbosa *et al.*, 2010) .

Assim, as defesas antioxidantes dos organismos inibem o envelhecimento, impedindo a sua formação, ação ou até reparando os seus efeitos. Atuando também, na prevenção do desenvolvimento de diversas patologias agudas e crónicas (Rodríguez-Sureda *et al.*, 2015).

As vitaminas, nomeadamente as antioxidantes, são micronutrientes orgânicos sem valor energético introduzidas no organismo por meio da alimentação (Halliwell *et al.*, 2015).

As vitaminas A, C e E contribuem significativamente para a defesa antioxidante do organismo (Muchová *et al.*, 2014).

2.3.1 Vitamina E

A vitamina E, também denominada de tocoferol, engloba um conjunto de 8 compostos lipossolúveis naturais. Quatro deles são chamados tocoferóis e quatro são tocotrienóis, sendo identificados pelos prefixos α -, β -, γ - e δ -. De todas estas formas, o α -tocoferol é o mais comum e o mais ativo biologicamente. A atividade biológica da vitamina E é totalmente dependente de mecanismos reguladores para reter o α -tocoferol e eliminar as não α -tocoferol, regulados através da combinação proteína de transferência de α -tocoferol (α -TTP) e do metabolismo da não α -tocoferol. Esta vitamina é resistente à temperatura e a ácidos, sendo uma vitamina lipossolúvel, é transportada em lipoproteínas plasmáticas exercendo a sua função nos locais de armazenamento de gorduras protegendo os ácidos gordos polinsaturados da oxidação (Niki *et al.*, 2012).

A vitamina E está envolvida na função imunitária, na produção de eritrócitos e ajuda o organismo a utilizar a vitamina K, mas a função mais reconhecida é a sua ação antioxidante (Yang *et al.*, 2020), (Halliwell *et al.*, 2015).

A vitamina E promove, particularmente, a gestão da integridade das membranas e outros componentes biológicos, bloqueando a sucessão de reações inerentes à oxidação lipídica. Assim, a vitamina E é conhecida por interromper a cadeia de propagação dos efeitos nefastos gerados pelos radicais livres nas membranas biológicas. Desta forma, tem potencial para influenciar o surgimento de inflamação e certas doenças através da prevenção do dano oxidativo celular pela inativação de radicais livres. A vitamina E retarda o envelhecimento (por eliminação de radicais livres) e também está envolvida na proteção de doenças crónicas como cancro e doenças cardiovasculares, e doenças degenerativas como Alzheimer e Parkinson (Santos, 2013).

Apesar dos benefícios preventivos, médicos oncologistas estudam a utilização de suplementos com antioxidantes durante o tratamento de quimioterapia ou radioterapia uma vez que pode reduzir a sua eficácia, pela inibição do stress oxidativo nas células cancerígenas já existentes. Alguns trabalhos verificaram que interações entre

antioxidantes e antineoplásicos promoviam a potencialização do mecanismo de ações das drogas, resultando na diminuição do tumor com produção de menores efeitos colaterais. Neste sentido, serão necessários mais estudos para avaliar a relação risco-benefício da utilização de suplementos antioxidantes em conjunto com os tratamentos oncológicos (Rohenkohl *et al.*, 2011).

2.3.2 Ácido Ascórbico

O ácido ascórbico (vitamina C) é um micronutriente essencial, não sendo sintetizado pelo organismo humano por ausência de uma enzima envolvida na sua biossíntese (Chaturvedi *et al.*, 2022).

Consiste numa vitamina hidrossolúvel envolvida em vários processos fisiológicos do corpo humano, um dos quais a gestão da homeostase do Sistema Nervoso Central (SNC). Sabe-se que as células neuronais e da glia são muito sensíveis ao stress oxidativo e os neurónios sensíveis ao défice de ácido ascórbico. Desta forma, o aproveitamento do mesmo por parte dos astrócitos e a captação neuronal através dos transportadores dependentes de sódio tipo 2 são mecanismos muito importantes para a manutenção da homeostase redox sob condições oxidativas (Moretti *et al.*, 2017).

O papel do ácido ascórbico na modulação da neurotransmissão glutamatérgica é crucial uma vez que reflete sobre as suas aplicabilidades do ponto de vista da intervenção farmacológica. De facto, considerando que os processos degenerativos no envelhecimento estão associados aos efeitos neurotóxicos gerados pelo excesso de glutamato na fenda sináptica, devido à libertação excessiva ou absorção prejudicada deste neurotransmissor, o papel do ácido ascórbico pode ser efetivamente relevante através da modulação redox do próprio recetor N-metil D-aspartato (NMDA) ou pela eliminação das ROS geradas pela ativação do recetor. Além disso o transporte de ácido ascórbico para o meio extracelular tem sido associado à captação de glutamato, diminuindo os níveis de glutamato extracelular e por sua vez reduzindo a excitotoxicidade e os danos oxidativos (Moretti *et al.*, 2017).

Como referem Moretti e colaboradores, “o conceito de que o ácido ascórbico intracelular é crítico para a proteção contra o stress oxidativo e a neuro modulação leva à suposição

de que a deficiência de ácido ascórbico em áreas cerebrais afetadas pela neurodegeneração ou inflamação piorará o desequilíbrio, a falha metabólica e o dano tecidual”. Paralelamente, é possível teorizar que a ingestão do ácido ascórbico pode reduzir a neurodegeneração (Moretti *et al.*, 2017).

O ácido ascórbico possui várias atividades com efeitos imunomoduladores. É um antioxidante altamente eficaz, devido à sua capacidade de doar facilmente elétrons, protegendo assim biomoléculas importantes (proteínas, lípidos, hidratos de carbono e ácidos nucleicos) dos danos causados pelos oxidantes gerados durante o metabolismo celular normal e através da exposição a toxinas e poluentes (Carr *et al.*, 2017).

2.3.3 Vitamina A

A vitamina A é uma vitamina lipossolúvel, encontrada em alimentos de origem animal na forma de vitamina A pré-formada ou retinol e de origem vegetal na forma de pró-vitamina A ou carotenoides. O carotenoide mais abundante é o β -caroteno que é precursor da vitamina A sendo posteriormente metabolizados pelas enzimas digestivas em retinol ou vitamina A (Carazo *et al.*, 2021). O principal metabolito ativo é o ácido retinóico (AR) que atua através de recetores nucleares da família dos esteroides, denominados recetores de AR (RAR). Podem ser de três subtipos, RAR- α , RAR- β e RAR- γ , que se diferem pelas suas localizações no corpo, particularmente no cérebro (Marie *et al.*, 2021).

Através dos recetores nucleares o AR controla a transcrição de centenas de genes, incluindo a sinalização e plasticidade da dopamina. Ao longo da vida, o AR está envolvida no crescimento celular, diferenciação e morte celular. Durante o desenvolvimento o AR está envolvido na padronização dos tecidos, especialmente no SNC. Na idade adulta está envolvido na manutenção e homeostase das células e controla respostas inflamatórias, ações hormonais, reprodução e visão (Marie *et al.*, 2021).

A vitamina A e AR são armazenados nas células do fígado sendo libertadas para atuar em órgãos alvo, como o cérebro. A vitamina A é transformada em retinaldeído pelas enzimas retinol desidrogenase (RDH), e o retinaldeído é ainda transformado em AR pelas enzimas retinaldeído desidrogenase (RALDH). Devido à sua natureza lipofílica, os retinóides são

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down

transportados por lipoproteínas específicas no sangue e nas células até chegarem aos locais alvo (Marie *et al.*, 2021).

Com o envelhecimento e a senescência há redução da função e eficácia da vitamina A. Estudos demonstram que o fígado reduz a sua capacidade de libertar vitamina A e AR com a idade, diminuindo a sua biodisponibilidade para órgãos alvo especialmente o cérebro (Marie *et al.*, 2021).

Desta forma, contribui para o declínio cognitivo e o desenvolvimento de processos neurodegenerativos. Logo, a suplementação de vitamina A pode ser forma terapêutica para melhorar a sua biodisponibilidade e consequentemente a sinalização de retinoides no cérebro (Marie *et al.*, 2021).

2.4 Benefício das vitaminas antioxidantes no envelhecimento precoce

2.4.1 Estudos científicos

Ao longo dos anos têm sido realizados vários estudos acerca da interação entre agentes antioxidantes, nomeadamente vitaminas, e o declínio cognitivo. Nem sempre os resultados são concordantes, pelo que nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada.

A Tabela 2 resume os resultados encontrados na literatura relativamente aos efeitos das vitaminas antioxidantes na SD e no envelhecimento precoce.

Tabela 2. Síntese dos resultados bibliográficos analisados relativamente aos efeitos das vitaminas antioxidantes na SD e no envelhecimento precoce.

Referência	Antioxidante	Modelo/Amostra	Principais resultados
Morris et al., 2002	ácido ascórbico, vitamina E e beta caroteno	815 indivíduos idosos	concluíram que a ingestão destes suplementos não estava associada a risco de DA no período de estudo (média 3,9 anos).
Zandi, 2004	400 UI vitamina E e 500mg ácido ascórbico	4740 indivíduos com 65 ou mais anos	a vitamina E está associada à redução da ocorrência de DA já o ácido ascórbico não reduziu, por si só, o risco de doença
Lockrow et al., 2009	3000 UI/ 60Kg vitamina E	ratos adultos	melhorias da memória espacial, redução da neurodegeneração colinérgica e normalização dos marcadores de stress oxidativo
Shichiri et al., 2011	0,1%/ Kg alfa-tocoferol	ratas fêmeas grávidas e seus descendentes	redução dos níveis de produtos da peroxidação lipídica, atenuação do comprometimento cognitivo, melhora da hipocelularidade hipocampal

Lott et al., 2011	900 UI/dia alfa-tocoferol, 200mg/dia ácido ascórbico e 600mg/dia ácido alfa-lipóico	53 indivíduos com SD e demência com media de 50 anos de idade	ainda que segura, a suplementação não era eficaz, uma vez que os indivíduos que receberam o suplemento antioxidante não apresentaram melhoria no funcionamento cognitivo nem estabilização do declínio cognitivo
Nachvak et al., 2014	400 UI/dia de alfa tocoferol	93 crianças com SD	atenuação de stress oxidativo ao nível do DNA e melhorias no desenvolvimento psicomotor e a nível da linguagem
Parisotto et al., 2015	400mg vitamina E e 500mg vitamina C	18 crianças saudáveis com SD entre os 3 e os 14 anos	atenuação da atividade enzimática (CAT e GPx) em indivíduos com SD, efeitos que duraram por pelo menos 6 meses após a interrupção da terapia e redução da produção de ROS
Sano et al., 2016	1000 UI vitamina E	337 adultos acima de 50 anos com SD	não existiram evidências de atraso do progresso da deterioração cognitiva

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down

Ellis et al., 2008	10 µg selênio, 5mg zinco, 0,9mg vitamina A, 100mg vitamina E, 50mg vitamina C e 0,1mg ácido fólico	150 crianças com SD, entre os 6 meses e 17 anos	a suplementação não alterou os resultados de desenvolvimento psicomotor e de linguagem das crianças do grupo experimental face às do grupo de controlo
Basambombo et al., 2017	Vitamina E, vitamina C	5269 indivíduos com 65 anos ou mais	quando comparados com o grupo de controlo constatou-se um risco reduzido de declínio cognitivo e DA
Rueda Revilla et al., 2020	50mg/kg/dia vitamina E	ratos adultos	melhoria da memória, redução da neurodegeneração, normalização dos marcadores de stress oxidativo
Rueda Revilla et al., 2020	1000 UI vitamina E	337 adultos com SD com mais de 50 anos de idade	não demonstrou atraso na progressão da deterioração cognitiva
Rueda Revilla et al., 2020	400mg vitamina E, 500mg vitamina C	Crianças com SD saudáveis entre os 3 e 14 anos de idade	atenuação do dano oxidativo sistémico

Marie et al., 2021

ácido retinóico

ratos adultos

redução de perdas de memória espacial e alterações na neurogênese do hipocampo adulto

Os divergentes resultados dos estudos podem ter sido influenciados por vários fatores metodológicos, como o facto de serem realizados em ratos ou humanos, a combinação de antioxidantes usada, a dosagem dos diferentes antioxidantes administrados ou o pequeno tamanho das amostras nos ensaios clínicos.

Relativamente aos estudos que avaliaram a suplementação com a vitamina E na prevenção do declínio cognitivo, cinco dos treze estudos não demonstraram alterações significativas após a utilização deste antioxidante.

Nestes 5 estudos sem evidências significativas, podemos constatar que quatro deles foram realizados em adultos com SD com mais de 50 anos apoiando alguma bibliografia que descreve a falta de eficácia e benefício da vitamina E na função cognitiva em adultos e idosos com SD (Rueda Revilla *et al.*, 2020), (Sano *et al.*, 2016), (Lott *et al.*, 2011), (Morris *et al.*, 2002).

O outro estudo que não demonstrou alterações com a suplementação com vitamina E foi realizado em crianças entre os 6 meses e 17 anos. No entanto, quando comparados com outro estudo com a mesma faixa etária que obtiveram alterações positivas, verificou-se que a dose de vitamina E administrada foi superior. Assim a falta de eficácia pode estar relacionada com a dose mais baixa de vitamina E administrada (Ellis *et al.*, 2008), (Rueda Revilla *et al.*, 2020).

Dos oito estudos que demonstraram eficácia e melhorias cognitivas com o consumo de vitamina E três deles foram realizados em crianças (Rueda Revilla *et al.*, 2020), (Parisotto *et al.*, 2015), (Mustafa Nachvak *et al.*, 2014). Outros três foram realizados em ratos (Rueda Revilla *et al.*, 2020), (Shichiri *et al.*, 2011), (Lockrow *et al.*, 2009). Dois estudos realizados em adultos demonstrou redução do declínio cognitivo quando comparado com o grupo de controlo (Basambombo *et al.*, 2017), (Zandi *et al.*, 2004).

No que diz respeito aos estudos onde foi avaliado a eficácia da vitamina C, três dos setes estudos demonstraram a eficácia da vitamina C.

Três dos estudos onde não foi verificada atenuação do declínio cognitivo, foram realizados em idosos apoiando o que já foi referido relativamente à vitamina E (Lott *et al.*, 2011), (Morris *et al.*, 2002). Um desses avaliou a eficácia da vitamina C sem associações com outras vitaminas, demonstrando que a associação da vitamina C e E tem

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down

a capacidade de potencializar a ação uma da outra obtendo melhores resultados (Zandi *et al.*, 2004). O quarto estudo onde não foi avaliada eficácia clínica foi realizado em crianças com uma dosagem de 50mg/dia, quando comparado com outros estudos verificou-se uma dosagem bastante mais reduzida podendo ser esse o fator para a falta de eficácia (Ellis *et al.*, 2008).

Dos três estudo onde foi observada eficácia da vitamina C, dois deles foram realizados em crianças com doses de 500mg/dia (Parisotto *et al.*, 2015), (Rueda Revilla *et al.*, 2020). O terceiro estudo onde foi demonstrada a eficácia foi realizado em adultos (Basambombo *et al.*, 2017)

No que diz respeito à vitamina A, apenas foi possível incluir dois estudo derivado da escassez de estudos clínicos desta vitamina na função cognitiva nos portadores de SD. Um dos estudos foi realizado em idosos e não demonstrou eficácia na redução do declínio cognitivo (Morris *et al.*, 2002). O outro estudo incluído foi realizado em ratos e demonstrou eficácia da Vitamina A a nível cognitivo (Marie *et al.*, 2021).

2.4.2 Aconselhamento farmacêutico

De acordo com o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, é dever do farmacêutico contribuir para a saúde e bem-estar da pessoa no contexto da saúde, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos interesses pessoais ou comerciais e promover o acesso a um tratamento com qualidade, efetividade e segurança (República, 2021).

O farmacêutico deve assegurar na tomada de decisão a otimização do regime terapêutico, a efetividade e segurança. Avaliando a dose e regime posológico mais adequados tendo em consideração as possíveis contraindicações interações medicamentosas e potenciais reações adversas (República, 2021).

Não obstante, considerando os princípios deontológicos e bioéticos aplicáveis à atuação no campo da saúde, nomeadamente de beneficência, autonomia, não maleficência e justiça sugerem que a reflexão sobre a aplicabilidade terapêutica deve assentar em critérios de segurança, tolerância e consentimento (República, 2021).

A suplementação com vitaminas antioxidantes tem-se tornado cada vez mais populares ao longo dos anos e cabe ao farmacêutico aconselhar, consciencializar sobre como tomar, qual a vitamina mais indicada e as dosagens mais aconselhadas, uma vez que este tipo de substâncias são de venda livre (Sadowska-Bartosz *et al.*, 2014).

Suplementos de vitamina C, E e A interagem com vários medicamentos o que pode colocar em risco os idosos polimedicados. Assim sendo é importante determinar a dose apropriada, forma e população alvo antes da administração (Basambombo *et al.*, 2017).

A vitamina A pode produzir alguns efeitos adversos, ainda que raros, como fezes moles, dor de cabeça, irritabilidade, febre, náuseas e vômitos. Podem ser resolvidos com a interrupção da sua ingestão (Carazo *et al.*, 2021).

A hipervitaminose A pode originar vários sintomas que diferem consoante a idade e a função hepática. Consumo excessivo desta vitamina pode originar visão turva, redução de apetite, dores de cabeça, queda de cabelo, dores musculares, hemorragia, sonolência, estado mental alterado e hipertensão intracraniana, este último muito raramente se manifesta. Estes sintomas descritos podem-se manifestar em doentes que estejam a fazer tratamento com isotretinoína (Carazo *et al.*, 2021).

Os retinoides orais podem causar lábios rachados, dor de cabeça, rubor, dor de estômago, tontura e perda de coordenação. A produção de sebo diminui, o que reduz a espessura da derme e altera a barreira da pele. Em doentes crónicos para além dos sintomas descritos acima pode aparecer insónia, hipotiroidismo, destruição óssea, anemia, fadiga, diarreia, pele seca, descamação da pele e mucosas, hipertrofia hepática, hipertensão, fibrose, esclerose e fibrose. Os retinoides são teratogénicos pelo que não podem ser administrados a mulheres grávidas, podendo originar anomalias craniofaciais, cardíacas, tímicas e do sistema nervoso central no feto. Mulheres tratadas com retinoides orais devem evitar engravidar por um período logo após o fim do tratamento. Os níveis de retinol devem ser controlados em doentes que sofrem de doenças hepáticas e renais, alcoolismo e acne. Devem ser controlados os níveis de triglicéridos com regularidade (Carazo *et al.*, 2021).

Os carotenoides são considerados compostos seguros. Em casos de ingestão excessiva aparece coloração alaranjada/amarela na pele que é resolvida com a interrupção da toma.

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down

Foi descrito em indivíduos com alta ingestão de β -caroteno um aumento da mortalidade cardiovascular e incidência de cancro pulmonar (Carazo *et al.*, 2021).

A vitamina A foi descrita como atuando na inibição da absorção da vitamina E, pelo que administração das duas vitaminas em conjunto deve ser evitada (Carazo *et al.*, 2021).

A vitamina C promove a absorção do ferro pelo que é adicionada frequentemente a tratamentos orais contendo ferro (Dosedel *et al.*, 2021).

Uma dose oral de 5 a 10g de vitamina C pode originar diarreia osmótica transitória e/ou distensão abdominal com dor. Apesar de ser uma dose tão alta é considerada segura, no entanto não se recomenda. A vitamina C é parcialmente metabolizada em oxalato, aumentando os seus níveis na urina podendo originar a formação de cálculos renais. A ingestão de vitamina C superior a 1g aumenta o risco de formação de cálculos renais em 41%, por este motivo doses de vitamina C superiores a 1g por dia não devem ser rotineiramente recomendadas (Dosedel *et al.*, 2021).

Doses elevadas de vitamina C orais podem aumentar a excreção de urato de forma transitória. Vitamina C intravenosa ou doses orais muito elevadas podem precipitar hemólise em pacientes com deficiência na glucose-6-fosfato. Acido ascórbico oral pode piorar a hemólise em pacientes que sofrem de hemoglobinúria paroxística noturna. O efeito da Vitamina C na lise dos glóbulos vermelhos desses pacientes depende das concentrações administradas. De mencionar que a ingestão elevada em mães pode originar escorbuto rebote em recém-nascidos (Dosedel *et al.*, 2021).

A suplementação de vitamina C em fumadores origina o desaparecimento da vitamina E do plasma, através da oxidação dos tocoferóis (Traber *et al.*, 2007).

Um dos efeitos colaterais relatados da vitamina E é a sua interação com a vitamina K, podendo afetar a coagulação do sangue (Yang *et al.*, 2020).

É da máxima importância que os farmacêuticos comunitários estejam em constante atualização em relação a literatura sobre as vitaminas antioxidantes, para que aconselhem os utentes da melhor forma e mais informada possível indo de encontro às necessidades do utente.

III. CONCLUSÃO

A SD tem atualmente uma ampla prevalência na população global e está associada a grande variabilidade de características fenotípicas e fisiológicas. Um dos seus maiores e mais significativos impactos é o envelhecimento precoce que provoca, o que a tem tornado crescente foco de análise e debate no âmbito de, entre outros aspetos relevantes, a terapêutica, quer farmacológica quer não farmacológica.

O stress oxidativo está significativamente associado ao envelhecimento precoce na SD e, nomeadamente, ao diagnóstico de DA. Contudo, ainda que sejam reconhecidos os efeitos das vitaminas antioxidantes na evolução da doença, o que é facto é que a investigação até à data em populações com SD têm evidenciado algumas incongruências quanto ao estabelecimento das suas vantagens, desvantagens e efeitos. Os divergentes resultados dos estudos podem ter sido influenciados por vários fatores metodológicos, como o facto de serem realizados em ratos ou humanos, a combinação de antioxidantes usada, a dosagem dos diferentes antioxidantes administrados ou o pequeno tamanho das amostras nos ensaios clínicos. Assim, constata-se a necessidade de desenvolver e otimizar metodologias para novos estudos que evitem esses fatores de confusão, de forma a confirmar a eficácia da suplementação antioxidante no estado cognitivo de adultos com SD.

Não obstante, o que é facto é que a relevância da problemática se mantém para o âmbito da discussão terapêutica, sendo já possível reiterar que uma vez iniciada a demência na SD a suplementação será ineficaz, devendo, portanto, implementar-se a suplementação como ação profilática. De facto, a intervenção precoce com antioxidantes tem potencial para impactar positivamente o funcionamento intelectual décadas antes da demência se instalar. Além disto, é possível que a combinação de antioxidantes com outras moléculas que exercem neuroprotecção por meio de outros mecanismos possa ser mais eficaz na preservação da saúde cerebral e das habilidades cognitivas em adultos com SD.

Apesar da suplementação antioxidante reduzir biomarcadores de stress oxidativo e promover a atividade antioxidante em pessoas com SD, não se conseguiu verificar esses benefícios em indivíduos idosos com SD. Assim sendo, os efeitos benéficos da terapêutica antioxidante ainda é uma questão de debate, uma vez que não se encontraram as razões para o relativo fracasso das intervenções antioxidantes na SD.

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down

A vitamina E quando administrada a indivíduos idosos com SD não beneficia a função cognitiva, pode até ter resultados negativos pelo que é importante ter cautela quando administrada a nessa população.

Conclui-se também que administração de doses mais baixas destas vitaminas em estudo conferem um maior poder antioxidante que doses mais elevadas. A vitamina C e E quando administradas em conjunto tem a capacidade de potenciar a ação uma da outra, tendo sido demonstrada tanto ação preventiva como terapêutica.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Allred, M. J. *et al.* (2021). Aging with Down Syndrome-Where Are We Now and Where Are We Going? *J Clin Med*, 10(20), pp.120-145
- Antonarakis, S. E. *et al.* (2020). Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1), pp. 9.
- Barbe-Tuana, F. M. *et al.* (2016). Shortened telomere length in bipolar disorder: a comparison of the early and late stages of disease. *Braz J Psychiatry*, 38(4), pp. 281-286.
- Barbosa, K. B. F., Costa, N. M. e Alfenas, R. C. (2010). Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista Nutrição*. Campinas.
- Basambombo, L. L. *et al.* (2017). Use of Vitamin E and C Supplements for the Prevention of Cognitive Decline. *Ann Pharmacother*, 51(2), pp. 118-124.
- Blackburn, E. (2009). Telomeres and Tetrahymena: an interview with Elizabeth Blackburn. *Dis Model Mech*, 2(11-12), pp. 534-537.
- Breia, P. *et al.* (2014). Adults with Down syndrome: characterization of a Portuguese sample. *Acta Med Port*, 27(3), pp. 357-363.
- Bull, M. J. (2020). Down Syndrome. *N Engl J Med*, 382(24), pp. 2344-2352.
- Carazo, A. *et al.* (2021). Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. *Nutrients*, 13(5), pp.45
- Carfi, A. *et al.* (2014). Characteristics of adults with down syndrome: prevalence of age-related conditions. *Front Med (Lausanne)*, 1, pp. 51.
- Carr, A. C. e Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11), pp.
- Chaturvedi, S. *et al.* (2022). Metabolic engineering in food crops to enhance ascorbic acid production: crop biofortification perspectives for human health. *Physiol Mol Biol Plants*, 28(4), pp. 871-884.

- Cipriani, G. *et al.* (2018). Aging With Down Syndrome: The Dual Diagnosis: Alzheimer's Disease and Down Syndrome. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 33(4), pp. 253-262.
- Doran, E. *et al.* (2017). Down Syndrome, Partial Trisomy 21, and Absence of Alzheimer's Disease: The Role of APP. *J Alzheimers Dis*, 56(2), pp. 459-470.
- Dosedel, M. *et al.* (2021). Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*, 13(2), pp.131-134
- Ellis, J. M. *et al.* (2008). Supplementation with antioxidants and folic acid for children with Down's syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*, 336(7644), pp. 594-597.
- Franceschi, C. e Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69 Suppl 1, pp. S4-9.
- Fulop, T. *et al.* (2021). Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. *Clin Rev Allergy Immunol*, pp.9
- Gensous, N. *et al.* (2020). Down syndrome, accelerated aging and immunosenescence. *Semin Immunopathol*, 42(5), pp. 635-645.
- Halliwell, B. e Gutteridge, J. M. C. (2015). Free Radicals in Biology and Medicine. In: PRESS, O. U. (ed.).
- Haydar, T. F. e Reeves, R. H. (2012). Trisomy 21 and early brain development. *Trends Neurosci*, 35(2), pp. 81-91.
- Horvath, S. *et al.* (2015). Accelerated epigenetic aging in Down syndrome. *Aging Cell*, 14(3), pp. 491-495.
- Lockrow, J. *et al.* (2009). Cholinergic degeneration and memory loss delayed by vitamin E in a Down syndrome mouse model. *Exp Neurol*, 216(2), pp. 278-289.
- Lopes, B. S. *et al.* (2014). A Síndrome de Down e o processo de envelhecer: revisão sistemática. *Revista Kairós Gerontologia*, 17, pp. 14.

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down

- Lott, I. T. *et al.* (2011). Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. *Am J Med Genet A*, 155A(8), pp. 1939-1948.
- Malt, E. A. *et al.* (2013). Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 133(3), pp. 290-294.
- Marie, A. *et al.* (2021). Role and Mechanism of Vitamin A Metabolism in the Pathophysiology of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 11(3), pp. 949-970.
- Morales, A. D. (2015). Aspectos Generales Sobre el Síndrome de Down. *Internacional de Apoyo a la Inclusion* 2, pp. 33-38.
- Moreira, L. M. d. A. *et al.* (2019). Premature aging in adults with Down syndrome: genetic, cognitive and functional aspects. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 22(4), pp.235-245
- Moretti, M., Fraga, D. B. e Rodrigues, A. L. S. (2017). Preventive and therapeutic potential of ascorbic acid in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*, 23(12), pp. 921-929.
- Morris, M. C. *et al.* (2002). Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident alzheimer disease in a biracial community study. *American Medical Association*, 287, pp. 3230-3237.
- Muchová, J., Žitňanová, I. e Ďuračková, Z. (2014). Oxidative stress and Down syndrome. Do antioxidants play a role in therapy? *Physiol Res*, 63(5), pp. 535-542.
- Mufson, E. J. *et al.* (2021). Editorial: Down Syndrome, Neurodegeneration and Dementia. *Front Aging Neurosci*, 13, pp. 791044.
- Mustafa Nachvak, S. *et al.* (2014). alpha-Tocopherol supplementation reduces biomarkers of oxidative stress in children with Down syndrome: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 68(10), pp. 1119-1123.
- Nascimento, M. M. (2020). Uma revisão geral das teorias do desenvolvimento humano. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*. 1 ed. Canoas, Universidade LaSalle.

- Niki, E. e Traber, M. G. (2012). A history of vitamin E. *Ann Nutr Metab*, 61(3), pp. 207-212.
- Parisotto, E. B. *et al.* (2015). Persistence of the benefit of an antioxidant therapy in children and teenagers with Down syndrome. *Res Dev Disabil*, 45-46, pp. 14-20.
- Perluigi, M. e Butterfield, D. A. (2012). Oxidative Stress and Down Syndrome: A Route toward Alzheimer-Like Dementia. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2012, pp. 724904.
- República, D. d. (2021). Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1015/2021.
- Rodríguez-Sureda, V. *et al.* (2015). Intracellular oxidant activity, antioxidant enzyme defense system, and cell senescence in fibroblasts with trisomy 21. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, pp. 509241.
- Rohenkohl, C. C., Carniel, A. P. e Colpo, E. (2011). Consumo de antioxidantes durante tratamento quimioterápico. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, 24(2), pp. 5.
- Rueda Revilla, N. e Martínez-Cué, C. (2020). Antioxidants in Down Syndrome: From Preclinical Studies to Clinical Trials. *Antioxidants (Basel)*, 9(8), pp.
- Sadowska-Bartosz, I. e Bartosz, G. (2014). Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. *Biomed Res Int*, 2014, pp. 404680.
- Sano, M. *et al.* (2016). Vitamin E in aging persons with Down syndrome: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology*, 86(22), pp. 2071-2076.
- Santos, M. P. (2013). O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. pp.33-39
- Shichiri, M. *et al.* (2011). alpha-Tocopherol suppresses lipid peroxidation and behavioral and cognitive impairments in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Free Radic Biol Med*, 50(12), pp. 1801-1811.
- Startin, C. M. *et al.* (2020). Health comorbidities and cognitive abilities across the lifespan in Down syndrome. *J Neurodev Disord*, 12(1), pp. 4.

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down

Traber, M. G. e Atkinson, J. (2007). Vitamin E, Antioxidant and Nothing More. *Free Radical Biol Med*, 43, pp. 10.

Vasconcelos-Moreno, M. P. *et al.* (2017). Telomere Length, Oxidative Stress, Inflammation and BDNF Levels in Siblings of Patients with Bipolar Disorder: Implications for Accelerated Cellular Aging. *Int J Neuropsychopharmacol*, 20(6), pp. 445-454.

Xu, K. *et al.* (2022). Accelerated epigenetic aging in newborns with Down syndrome. *Aging Cell*, 21(7), pp. e13652.

Yang, C. S. *et al.* (2020). Vitamin E and cancer prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols. *Mol Carcinog*, 59(4), pp. 365-389.

Zandi, P. P. e Anthony, J. C. (2004). Reduce risk of alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements. *Arch Neurol*, 61, pp. 82-88.

Zigman, W. B. (2013). Atypical aging in Down syndrome. *Dev Disabil Res Rev*, 18(1), pp. 51-67.

O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento precoce na Síndrome de Down